

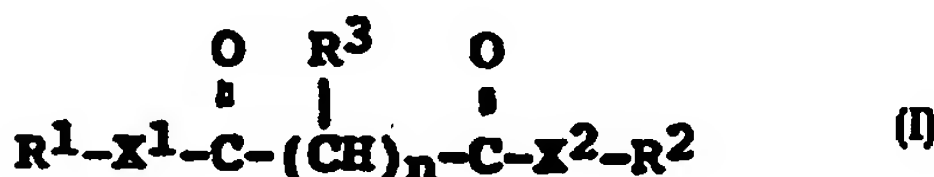
PCT

WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro



INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

<p>(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : C07C 69/675, 69/70, 233/18, 67/03, 67/08, A61K 7/40</p>	<p>A1</p>	<p>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 96/01799 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 25. Januar 1996 (25.01.96)</p>
<p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP95/02563 (22) Internationales Anmeldedatum: 3. Juli 1995 (03.07.95) (30) Prioritätsdaten: P 44 24 533.5 12. Juli 1994 (12.07.94) DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): HENKEL KOMMANDITGESELLSCHAFT AUF AKTIEN [DE/DE]; D-40191 Düsseldorf (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): MÖLLER, Hinrich [DE/DE]; Haydnstrasse 27, D-40789 Monheim (DE). WACHTER, Rolf [DE/DE]; Clausthal-Zellerfelder-Strasse 48, D-40595 Düsseldorf (DE). BUSCH, Peter [DE/DE]; Gottfried- August-Bürger-Strasse 10, D-40699 Erkrath (DE).</p>		<p>(81) Bestimmungsstaaten: JP, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). Veröffentlicht Mit internationalem Recherchenbericht.</p>
<p>(54) Title: OLIGOHYDROXYDICARBOXYLIC ACID DERIVATIVES (54) Bezeichnung: OLIGOHYDROXYDICARBONSÄUREDERIVATE (57) Abstract New oligohydroxy- carboxylic acid derivatives having the formula (I) are described. In formula (I), R¹ stands for a linear or branched alkyl and/or alkenyl residue with 6 to 30 carbon atoms, R² stands for a linear or branched alkyl and/or alkenyl residue with 1 to 30 carbon atoms, X¹ and X² are the same or different and stand for oxygen or a NR⁴ group, in which R⁴ stands for oxygen or a linear or branched alkyl residue with 1 to 30 carbon atoms, R³ stands for hydrogen or a hydroxyl group and n equals 1 to 5, provided that when n equals 1, R³ be a hydroxyl group. These substances are suitable as synthetic barrier lipids for skin care products. (57) Zusammenfassung Es werden neue Oligohydroxycarbonsäurederivate der Formel (I) vorgeschlagen, worin R¹ für einen linearen oder verzweigten Alkyl- und/oder Alkenylrest mit 6 bis 30 Kohlenstoffatomen, und R² für einen linearen oder verzweigten Alkyl- und/oder Alkenylrest mit 1 bis 30 Kohlenstoffatomen, X¹ und X² gleich oder verschieden sind und für Sauerstoff oder eine NR⁴-Gruppe, worin R⁴ Wasserstoff oder einen linearen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 30 Kohlenstoffatomen bedeutet, R³ für Wasserstoff oder eine Hydroxygruppe und n für eine Zahl von 1 bis 5 stehen, mit der Maßgabe, daß, wenn n 1 ist, ist R³ eine Hydroxygruppe. Die Stoffe eignen sich als "synthetic barrier lipids" zur Herstellung von Hautpflegemitteln.</p>		



LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT	Österreich	GA	Gabon	MR	Mauretanien
AU	Australien	GB	Vereinigtes Königreich	MW	Malawi
BB	Barbados	GE	Georgien	NE	Niger
BE	Belgien	GN	Guinea	NL	Niederlande
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	NO	Norwegen
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	NZ	Neuseeland
BJ	Benin	IE	Irland	PL	Polen
BR	Brasilien	IT	Italien	PT	Portugal
BY	Belarus	JP	Japan	RO	Rumänien
CA	Kanada	KE	Kenya	RU	Russische Föderation
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KG	Kirgisistan	SD	Sudan
CG	Kongo	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SE	Schweden
CH	Schweiz	KR	Republik Korea	SI	Slowenien
CI	Côte d'Ivoire	KZ	Kasachstan	SK	Slowakei
CM	Kamerun	LI	Liechtenstein	SN	Senegal
CN	China	LK	Sri Lanka	TD	Tschad
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	TG	Togo
CZ	Tschechische Republik	LV	Lettland	TJ	Tadschikistan
DE	Deutschland	MC	Monaco	TT	Trinidad und Tobago
DK	Dänemark	MD	Republik Moldau	UA	Ukraine
ES	Spanien	MG	Madagaskar	US	Vereinigte Staaten von Amerika
FI	Finnland	ML	Mali	UZ	Usbekistan
FR	Frankreich	MN	Mongolei	VN	Vietnam

Oligohydroxydicarbonsäurederivate

Gebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft Oligohydroxydicarbonsäurederivate, die erhältlich sind durch Umsetzung von Oligohydroxydicarbonsäuren bzw. deren Estern mit Fettalkoholen und/oder Fettaminen, ein Verfahren zur Herstellung der Oligohydroxycarbonsäurederivate, Hautpflegemittel mit einem Gehalt der Oligohydroxydicarbonsäurederivate sowie die Verwendung der Oligohydroxycarbonsäurederivate zur Herstellung von Hautpflegemitteln.

Stand der Technik

Für die Elastizität und das Aussehen der Haut spielt ein ausbalancierter Wasserhaushalt in den einzelnen Hautschichten eine wichtige Rolle. In der Dermis und in der Grenzschicht der Epidermis nahe der Basalmembran ist der Gehalt an gebundenem Wasser am größten. Die Hautelastizität wird entscheidend durch die Kollagenfibrillen in der Dermis geprägt, wobei die spezifische Konformation des Kollagens durch den Einbau von Wassermolekülen erreicht wird. Eine Zerstörung der Lipid-Barriere im Stratum Corneum (SC) beispielsweise durch Tenside führt zu einem Anstieg des transepidermalen Wasserverlustes, wodurch die wäßrige Umgebung der Zellen gestört wird. Da das in tieferen

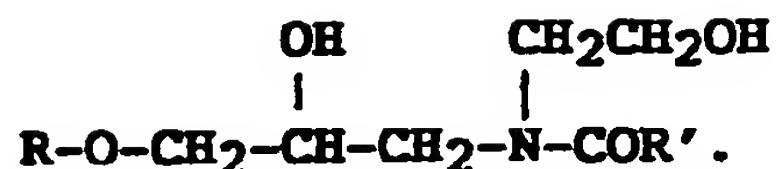
Hautschichten gebundene Wasser nur über Gefäße über die Körperflüssigkeit, nicht aber von außen zugeführt werden kann, wird deutlich, daß der Erhalt der Barrierefunktion des Stratum Corneum essentiell für den Gesamtzustand der Haut ist. [vgl. S.E. Friberg et al., C.R. 23. CED-Kongress, Barcelona, 1992, S.29].

Ceramide stellen lipophile Amide langkettiger Fettsäure dar, die sich im allgemeinen von Sphingosin bzw. Phytosphingosin ableiten. Erhebliche Bedeutung hat diese Klasse von körpereigenen Fetstoffen gewonnen, seitdem man sie im interzellulären Raum zwischen den Corneozyten als Schlüsselkomponenten für den Aufbau des Lipid-Bilayers, also der Permeabilitätsbarriere, im Stratum Corneum der menschlichen Haut erkannt hat. Ceramide haben Molekulargewichte von deutlich unter 1000, so daß bei äußerer Zufuhr in einer kosmetischen Formulierung das Erreichen des Wirkortes möglich ist. Die externe Applikation von Ceramiden führt zur Restaurierung der Lipidbarriere, wodurch den geschilderten Störungen der Hautfunktion ursächlich entgegengewirkt werden kann. [vgl. R.D. Petersen, Cosm. Toil. 107, 45 (1992)].

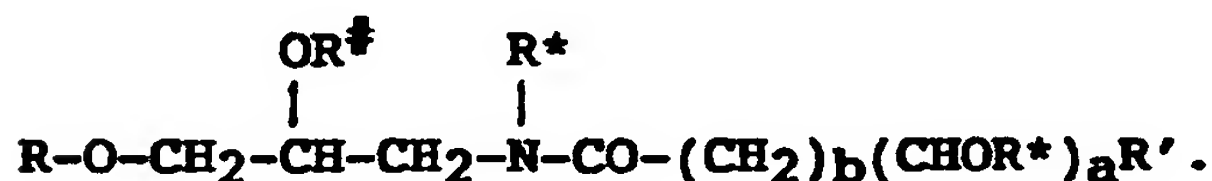
Dem Einsatz von Ceramiden sind infolge ihrer mangelnden Verfügbarkeit bislang Grenzen gesetzt. Es hat daher bereits Versuche gegeben, ceramidanaloge Strukturen, sogenannte "synthetic barrier lipids (SBL)" oder "Pseudoceramide" zu synthetisieren und zur Hautpflege einzusetzen. [vgl. G.Imokawa et al., J.Soc. Cosmet. Chem. 40, 273 (1989)].

So werden beispielsweise in den Europäischen Offenlegungsschriften EP-A 0 277 641 und EP-A 0 227 994 (Kao) Ceramidanaloge der folgenden Struktur vorgeschlagen:

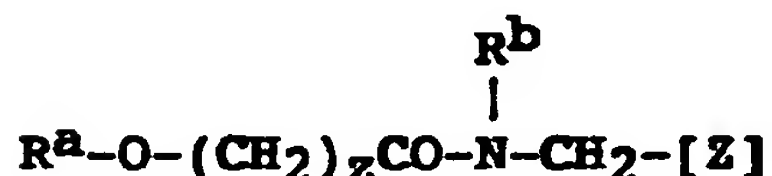
...



Aus den Europäischen Offenlegungsschriften EP-A 0 482 860 und EP-A 0 495 624 (Unilever) sind ceramidverwandte Strukturen der folgenden Formel bekannt:



Für den Schutz von Haut und Haaren werden in der Europäischen Patentanmeldung EP-A 0 455 429 (Unilever) ferner Zuckerderivate der folgenden Zusammensetzung vorgeschlagen:



Hierbei steht R^a für Wasserstoff oder einen ungesättigten Fettacylrest, z für Zahlen von 7 bis 49, R^b für einen Hydroxyalkyl- und Z für einen Zucker- oder Phosphatrest.

Ungeachtet dieser Versuche ist der Erfolg, der sich mit diesen Stoffen erzielen läßt, bislang unbefriedigend; insbesondere wird das Leistungsvermögen natürlicher Ceramide nicht erreicht. Ferner sind die Synthesesequenzen technisch aufwendig und daher kostspielig, was die Bedeutung der Substanzen zusätzlich relativiert.

Die Aufgabe der vorliegenden Erfindung liegt darin, neue leistungsstarke ceramidanaloge Strukturen zu entwickeln, die sich durch eine möglichst einfache Synthese auszeichnen. Eine weitere Aufgabe besteht darin, neue Verbindungen mit einer

Struktur, die den Ceramiden bzw. den Pseudoceramiden sehr nahe kommt, auf Basis nicht-tierischer Rohstoffe herzustellen.

Beschreibung der Erfindung

Gegenstand der Erfindung sind Oligohydroxycarbonsäurederivate der Formel I



worin

R¹ für einen linearen oder verzweigten Alkyl- und/oder Alkenylrest mit 6 bis 30 Kohlenstoffatomen und R² für einen linearen oder verzweigten Alkyl- und/oder Alkenylrest mit 1 bis 30 Kohlenstoffatomen, X¹ und X² gleich oder verschieden sind und für Sauerstoff oder eine NR⁴-Gruppe, worin R⁴ Wasserstoff oder einen linearen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 30 Kohlenstoffatomen bedeutet, R³ für Wasserstoff oder eine Hydroxygruppe und n für eine Zahl von 1 bis 5 stehen, mit der Maßgabe, daß, wenn n 1 ist, ist R³ eine Hydroxygruppe.

Besonders bevorzugt sind Oligohydroxydicarbonsäurederivate der Formel I, in der R¹ und R² gleich oder verschieden sind und für einen linearen oder verzweigten Alkyl- und/oder Alkenylrest mit 12 bis 22 Kohlenstoffatomen, X¹ und X² für Sauerstoff, R³ für eine Hydroxygruppe und n für eine Zahl von 4 stehen.

Herstellverfahren

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Oligohydroxydicarbonsäurederivaten der Formel I



worin

R¹ für einen linearen oder verzweigten Alkyl- und/oder Alkenylrest mit 6 bis 30 Kohlenstoffatomen und R² für einen linearen oder verzweigten Alkyl- und/oder Alkenylrest mit 1 bis 30 Kohlenstoffatomen, X¹ und X² gleich oder verschieden sind und für Sauerstoff oder eine NR⁴-Gruppe, worin R⁴ Wasserstoff oder einen linearen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 30 Kohlenstoffatomen bedeutet, R³ für Wasserstoff oder eine Hydroxygruppe und n für eine Zahl von 1 bis 5 stehen, mit der Maßgabe, daß, wenn n 1 ist, ist R³ eine Hydroxygruppe, welches dadurch gekennzeichnet ist, daß man

Oligohydroxydicarbonsäuren der Formel II,



worin R³ und n die oben angegebene Bedeutung haben, oder ein reaktives Derivat davon, in an sich bekannter Weise mit Verbindungen mit der Formel III und/oder IV



...

worin R^1 , R^2 , X^1 und X^2 die oben angegebenen Bedeutungen besitzen,
umsetzt.

Ausgangsverbindungen

Als Oligohydroxydicarbonsäuren, die unter die allgemeine Formel II fallen, kommen solche mit 3 bis 7 Kohlenstoffatome und 1 bis 5 Hydroxygruppen in Betracht. Typische Beispiele sind Tartronsäure, Äpfelsäure, D-(-)-Weinsäure, L-(+)-Weinsäure, DL-Weinsäure, Glucarsäure, Schleimsäure, Mannozuckersäure, Arabinoxuckersäure oder Heptagluccarsäure.

Zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen mit der allgemeinen Formel I werden die Dicarbonsäuren selbst oder deren reaktiven Derivate eingesetzt. Als reaktive Carbonsäure-Derivate kommen insbesondere die Lactone und die C_1 - C_4 -Alkylester in Betracht. Zur Herstellung der entsprechenden Dicarbonsäureamide, d.h. wenn X^1 und/oder X^2 für eine NR^4 -Gruppe stehen, ist es besonders vorteilhaft, die Oligohydroxydicarbonsäuren in die entsprechenden C_1 - C_4 -Alkylester zu überführen. Diese Ester können in an sich bekannter Weise durch Veresterung der Säuren den C_1 - C_4 -Alkoholen in Gegenwart eines Katalysators erhalten werden.

Die Oligohydroxydicarbonsäuren bzw. deren reaktiven Derivate werden in an sich bekannter Weise mit Verbindungen mit den Formeln III und/oder IV, umgesetzt, wobei die Verbindungen mit den Formeln III und IV gleich oder verschieden sein können. Die Menge Verbindungen III und IV wird üblicherweise so ausgewählt, daß im Endprodukt mit der Formel I mindestens einer von R^1 oder R^2 ein Kohlenstoffrest mit mehr als 6, bevorzugt mehr als 12 Kohlenstoffatomen, ist. Üblicherweise werden

...

die Oligohydroxydicarbonsäuren bzw. deren reaktiven Derivate und die Verbindungen mit den Formeln III und/oder IV in einem molaren Verhältnis von 1 : 0,9 bis 1 : 2,2 eingesetzt.

Als Verbindungen mit den Formeln III und IV können entweder Alkohole, d.h. wenn X^1 und X^2 für Sauerstoff stehen, oder Amine, d.h. wenn X^1 und X^2 für eine Gruppe NR^4 stehen, eingesetzt werden.

Als Alkohole mit der Formel R^1OH bzw. R^2OH kommen insbesondere solche in Betracht, worin R^1 bzw. R^2 für einen linearen oder verzweigten Alkyl und/oder Alkenylrest mit 12 bis 22 Kohlenstoffatomen steht. Typische Beispiele für geeignete Alkohole sind 1-,2-Hexadecanol, 1-Octadecanol, 9-Octadecen-1-ol 1-Tetradecanol-, 1-Dodecanol-, 1-Isononol-, 1-Isotridecanol, 1-Octanol, 2-Octanol-, Hexanol, 1-Eicosanol, 1-Heneicosanol, 1-Docosanol, 1-Nonanol, 1-Isononanol, 1-Isotridecanol, 1-Isotetradecanol, besonders geeignet. Weitere geeignete Alkohole sind beispielsweise die nativen Fettalkohole auf pflanzlicher Basis wie z.B. Laurylalkohol, Myristylalkohol, Cetylalkohol, Stearylalkohol, Behenalkohol, Oleylalkohol, Elaidylalkohol, Ricinolalkohol, Linoleylalkohol, Linolenylalkohol sowie deren technischen Gemische, wie Kokosfettalkohol, Palm- und Palmkernfettalkohol oder auch Erdnussfettalkohol.

Als Amine mit den Verbindungen HNR^1R^4 und HNR^2R^4 sind insbesondere Alkylamine geeignet, worin R^2 für einen linearen oder verzweigten Alkyl- und/oder Alkenylrest mit 12 bis 22 Kohlenstoffatomen und R^4 für Wasserstoff oder einen linearen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 22 Kohlenstoffatomen bedeuten, sog. Fettamine. Als Beispiele können Fettamine, insbesondere primäre Fettalkylamine, wie Hexadecylamin, Octadecylamin, Dodecylamin, Decylamin oder Octylamin, aber auch Dialkylamine, wie Dioctadecylamin, Dihexadecylamin, sowie Guerbetamine, wie z. B. Methyloctadecylamin, genannt werden. Als technische

...

Fettamine kommen insbesondere solche auf pflanzlicher Basis wie Kokosamin, Palmkernamin oder Oleylamin sowie die Guerbetamine in Betracht.

Die Kondensationsreaktion wird vorzugsweise bei Temperaturen im Bereich zwischen 20 und 95 °C in Gegenwart eines geeigneten Katalysators durchgeführt, wobei die Reaktionszeiten typischerweise bis 24 Stunden betragen können. Für die Umesterung der niederen Alkylester mit Fettalkoholen kommen sowohl basische Katalysatoren wie NaOH, KOH, CH₃ONa, C₂H₅ONa als auch saure Katalysatoren wie H₂SO₄, p-Toluolsulfonsäure, Methansulfonsäure, Phosphorsäure oder Amidosulfonsäure eingesetzt werden. Als Lösungsmittel kommen beispielsweise Benzinfraktionen, 1,2-Dimethoxyethan, Aceton, Butanon, tert.-Butylmethylether oder Tetrahydrofuran in Betracht.

Im Falle der Aminolyse der niederen Alkylester mit Fettaminen kann ohne Katalysator oder mit basischen Katalysatoren wie CH₃ONa oder C₂H₅ONa gearbeitet werden.

Hauptpflegemittel

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung betrifft Hauptpflegemittel, enthaltend Oligohydroxydicarbonsäurederivate der Formel I.

Die erfindungsgemäßen Mittel können die Oligohydroxydicarbonsäurederivate in Mengen von 1 bis 50, vorzugsweise von 1 bis 30, insbesondere von 2 bis 10 Gew.-% - bezogen auf die Mittel - enthalten und dabei sowohl als "Wasser-in-Öl" als auch "Öl-in-Wasser"- Emulsionen vorliegen; weitere übliche Hilfs- und Zusatzstoffe können in Mengen von 5 bis 95, vorzugsweise 10 bis 80 Gew.-% enthalten sein. Ferner können die Formulierungen Wasser in einer Menge bis zu 99 Gew.-%, vorzugsweise 5 bis 80 Gew.-% aufweisen.

...

Als Trägeröle kommen hierzu beispielsweise in Betracht: Mineralöle, Pflanzenöle, Siliconöle, Fettsäureester, Dialkylether, Fettalkohole und Guerbetalkohole. Als Emulgatoren können beispielsweise eingesetzt werden: Sorbitanester, Monoglyceride, Polysorbate, Polyethylenglycolmono/difettsäureester, hochethoxylierte Fettsäureester sowie hochmolekulare Siliconverbindungen, wie z.B. Dimethylpolysiloxane mit einem durchschnittlichen Molekulargewicht von 10.000 bis 50.000. Weitere Zusatzstoffe können sein: Konservierungsmittel wie z.B. p-Hydroxybenzoesäureester; Antioxidantien, wie z.B. Butylhydroxytoluol, Tocopherol; Feuchthaltemittel, wie z.B. Glycerin, Sorbiol. 2-Pyrrolidin-5-carboxylat, Dibutylphthalat, Gelatine, Polyglycole mit einem durchschnittlichen Molekulargewicht von 200 bis 600; Puffer, wie z.B. Milchsäure/TEA oder Milchsäure/NaOH; milde Tenside, wie z.B. Alkyloligoglucoside, Fettalkoholethersulfate, Fettsäureisethionate, -tauride und -sarcosinate, Ethercarbonsäuren, Sulfosuccinate, Eiweißhydrolysate bzw. -fettsäurekondensate, Sulfotriglyceride, kurzkettige Glucamide; Phospholipide, Wachse, wie z.B. Bienenwachs, Ozokeritwachs, Paraffinwachs; Pflanzenextrakte, z.B. von Aloe vera; Verdickungsmittel; Farb- und Parfumstoffe, sowie Sonnenschutzmittel, wie z.B. ultrafeines Titandioxid oder organische Stoffe wie p-Aminobenzoessäure und deren Ester, Ethylhexyl-p-methoxyzimtsäureester, 2-Ethoxyethyl-p-methoxyzimtsäureester, Butylmethoxydibenzoylmethan und deren Mischungen.

In einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung können die Oligohydroxydicarbonsäurederivate mit konventionellen Ceramiden, Pseudoceramiden, Cholesterin, Cholesterinfettsäureestern, Fettsäuren, Triglyceriden, Cerebrosiden, Phospholipiden und ähnlichen Stoffen, abgemischt werden, wobei Liposomen entstehen können.

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform der Erfindung können die Oligohydroxydicarbonsäurederivate mit Wirkstoffbeschleunigern, insbesondere mit etherischen Ölen, wie beispielsweise Eucalyptol, Menthol und ähnlichen abgemischt werden.

In einer dritten bevorzugten Ausführungsform können die Oligohydroxydicarbonsäurederivate schließlich auch in Squalen oder Squalan gelöst und gegebenenfalls mit den anderen genannten Inhaltsstoffen zusammen mit flüchtigen oder nichtflüchtigen Siliconverbindungen als wasserfreie oder beinahe wasserfreie einphasige Systeme formuliert werden. Weitere Beispiele zu Bestandteilen und typischen Zusammensetzungen können beispielsweise der WO 90/01323 (Bernstein) und S.E. Friberg, J. Soc. Cosmet. Chem. 41, 155 (1990) entnommen werden.

Gewerbliche Anwendbarkeit

Die im Sinne der Erfindung als "synthetic barrier lipids" einzusetzenden Oligohydroxydicarbonsäurederivate stärken die natürliche Barrierefunktion der Haut gegenüber äußeren Reizen. Sie verbessern Festigkeit, Geschmeidigkeit und Elastizität der Haut, steigern den Feuchtigkeitsgehalt und schützen die Haut vor Austrocknung; zugleich werden feinste Falten geglättet.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung betrifft daher die Verwendung von Oligohydroxydicarbonsäurederivaten der Formel I als "synthetic barrier lipids" zur Herstellung von Hautpflege-mitteln, in denen sie in Mengen von 1 bis 50, vorzugsweise von 1 bis 30, insbesondere von 2 bis 10 Gew.-% - bezogen auf die Mittel - enthalten sein können. Aber auch spezielle Formulierungen, die flüssigkristalline, lamellare Strukturen bilden, sind zur Erhaltung der Barrierefunktion der Haut besonders vorteilhaft. Diese Formulierungen können angelehnt an die Zusammensetzung der Hornschichtlipide als Hauptbestandteile 5 Gew.-% bis 50 Gew.-% einer Verbindung mit der Formel I, 25 Gew.-% bis 75 Gew.-% gesättigte und ungesättigte Fettsäuren, deren Alkalisalze oder Gemische der Fettsäuren und ihren Salzen, 10 Gew.-% bis 50 Gew.-% Cholesterin, Phytosterine und/oder Cholesterylsulfat, 5 Gew.-% bis 30 Gew.-% Triglyceride (Triolein) und Wachsester, und 2 Gew.-% bis 20 Gew.-% Phospholide, wie Lecithine oder Kepheline, enthalten. Typische Beispiele für derartige Formulierungen sind Hautcremes, Softcremes, Nährcremes, Sonnenschutzcremes, Nachtcremes, Hautöle, Pflegelotionen und Körper-Aerosole.

Die folgenden Beispiele sollen den Gegenstand der Erfindung näher erläutern, ohne ihn darauf einzuschränken.

...

Beispiele**1) Schleimsäure-di-C_{18/22}-alkylester**

Ein Gemisch aus 64,5g (0,2 Mol) Schleimsäuredibutylester, 119,4 g (0,4 Mol) des äquimolaren Gemisches aus Octadecanol und Docosanol und 0,5 g p-Toluolsulfonsäure wurde 12 Std. auf 90°C bei einem Druck von 50 mbar, erwärmt, gebildetes Butanol wurde gleichzeitig abdestilliert. Das Reaktionsgemisch wurde in Aceton gelöst, mit 0,3 g Natriumcarbonat verrührt und filtriert. Das Filtrat wurde eingedampft und getrocknet. Es wurden 146 g (95 % der Theorie) eines beige-farbenen Produkts erhalten, das einen Schmelzpunkt von 59 - 88°C hatte.

2) Schleimsäure-didodecylester

a) Ein Gemisch aus 53,3 g (0,2 Mol) Schleimsäurediethylester und 74,5 g (0,4 Mol) Dodecanol wurde wie in Beispiel 1 umgesetzt. Es wurde ein fast farbloses harzartiges Produkt erhalten, das einen Schmelzpunkt von 92 - 115°C hatte.

b) Ein Gemisch aus 64,5 g (0,2 Mol) Schleimsäurebutylester und 74,5 g (0,4 Mol) Dodecanol wurde analog dem Beispiel in analog der Patentschrift WO/PCT 93/02039 in 1,2-Dimethoxyethan in Gegenwart von Schwefelsäure erhalten. Es wurde ein fast farbloses wachsartiges Produkt erhalten, das einen Schmelzpunkt von 115 - 126°C hatte.

3) Schleimsäure-di-C_{16/18}-alkylester

Ein Gemisch aus 64,5g (0,2 Mol) Schleimsäuredibutylester, 102,6 g (0,4 Mol) des äquimolaren Gemisches aus Hexadecanol und Octadecanol wurde analog dem Beispiel 2b hergestellt. Es wurde ein farbloses wachsartiges Produkt mit einem Schmelzpunkt von 100 - 112°C erhalten.

...

Patentansprüche

1. Oligohydroxycarbonsäurederivate der Formel I



worin

R¹ für einen linearen oder verzweigten Alkyl- und/o der Alkenylrest mit 6 bis 30 Kohlenstoffatomen, und R² für einen linearen oder verzweigten Alkyl- und/oder Alkenylrest mit 1 bis 30 Kohlenstoffatomen, X¹ und X² gleich oder verschieden sind und für Sauerstoff oder eine NR⁴-Gruppe, worin R⁴ Wasserstoff oder einen linearen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 30 Kohlenstoffatomen bedeutet, R³ für Wasserstoff oder eine Hydroxygruppe und n für eine Zahl von 1 bis 5 stehen, mit der Maßgabe, daß, wenn n 1 ist, ist R³ eine Hydroxygruppe.

2. Oligohydroxydicarbonsäurederivate nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß in der Formel I R¹ und R² einen Alkyl- und/oder Alkenylrest mit 12 bis 18 Kohlenstoffatomen, X¹ und X² Sauerstoff, R³ eine Hydroxygruppe und n 4 bedeuten.
3. Verfahren zur Herstellung von Oligohydroxydicarbonsäurederivaten mit der Formel I



in der

...

R^1 und R^2 gleich oder verschieden sind und für einen linearen oder verzweigten Alkyl- und/oder Alkenylrest mit 6 bis 30 Kohlenstoffatomen, X^1 und X^2 gleich oder verschieden sind und für Sauerstoff oder eine NR^4 -Gruppe, worin R^4 Wasserstoff oder linearen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 30 Kohlenstoffatomen bedeutet, und n für eine Zahl von 0 bis 4 stehen, dadurch gekennzeichnet, daß man

Oligohydroxydicarbonsäuren der Formel II,



worin R^3 und n die oben angegebene Bedeutung haben, oder ein reaktives Derivat davon, in an sich bekannter Weise mit Verbindungen mit der Formel III und/oder IV



worin R^1 , R^2 , X^1 und X^2 die oben angegebenen Bedeutungen besitzen, umgesetzt.

4. Verfahren nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß man als reaktives Derivat der Oligohydroxydicarbonsäure mit der Formel II einen niederen Alkylester einsetzt.
5. Verfahren nach einem der Ansprüche 3 oder 4, dadurch gekennzeichnet, daß man als Oligohydroxydicarbonsäure mit der Formel II Tartronsäure, Äpfelsäure, D-(-)-Weinsäure, L-(+)-Weinsäure, DL-Weinsäure, Glucarsäure, Schleimsäure,

...

Mannozuckersäure, Arabinoxuckersäure oder Heptagluconsäure einsetzt.

6. Verfahren nach einem der Ansprüche 3 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß man als Verbindungen mit der Formel III oder IV Fettalkohole R^1OH und/oder R^2OH einsetzt, worin R^1 und R^2 die in Anspruch 3 gegebene Bedeutungen haben.
7. Hautpflegemittel, enthaltend Oligohydroxydicarbonsäurederivate nach Anspruch 1.
8. Verwendung von Oligohydroxydicarbonsäurederivaten nach Anspruch 1 als Bestandteil von "synthetic barrier lipids" zur Herstellung von Hautpflegemitteln.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Internat. 1 Application No
PCT/EP 95/02563

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 C07C69/675 C07C69/70 C07C233/18 C07C67/03 C07C67/08
A61K7/40

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 C07C

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US,A,4 078 147 (AKITOSHI UKAI ET AL.) 7 March 1978 see column 1, line 65 - column 2, line 60 see column 3 - column 4; table 1 see column 5 - column 8; examples 1-7 see column 8 - column 10; claims ---	1,3-7
X	EP,A,0 526 301 (AGRO INDUSTRIE RECHERCHES ET DEVELOPPEMENTS) 3 February 1993 see page 3, line 9 - line 38 see page 3, line 57 - page 4, line 24 see page 5, line 47 - page 6, line 37 see page 6 - page 10; examples 1-18 see page 12 - page 14; claims --- -/--	1-7

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier document but published on or after the international filing date

I document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

A document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

30 October 1995

Date of mailing of the international search report

- 7. 11. 95

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+ 31-70) 340-3016

Authorized officer

Kinzinger, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Internat Application No

PCT/EP 95/02563

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CARBOHYDRATE RESEARCH, vol. 98, 1981 AMSTERDAM NL, pages 203-208, PETER D. HOAGLAND 'The Formation of Intermediate Lactones During Aminolysis of Diethyl Galactarate ' see page 207, paragraph 7 ---	1,3-5
X	DE,C,878 863 (FARBWERKE HOECHST) 8 June 1953 see page 1, line 22 - page 2, line 6 ---	1,3,5
X	US,A,2 122 716 (GEORGE D. GRAVES) 5 July 1938 see page 1, right column - page 2, left column; example 3 see page 2, right column, line 8 - line 11 see page 2 - page 3; claims -----	1-3,5

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Internat'l Application No

PCT/EP 95/02563

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US-A-4078147	07-03-78	NONE	
EP-A-526301	03-02-93	FR-A- 2679562 WO-A- 9302039 JP-T- 6501497	29-01-93 04-02-93 17-02-94
DE-C-878863		NONE	
US-A-2122716	05-07-38	NONE	

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internat. Aktenzeichen
PCT/EP 95/02563

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 6 C07C69/675 C07C69/70 C07C233/18 C07C67/03 C07C67/08
A61K7/40

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 6 C07C

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	US,A,4 078 147 (AKITOSHI UKAI ET AL.) 7.März 1978 siehe Spalte 1, Zeile 65 - Spalte 2, Zeile 60 siehe Spalte 3 - Spalte 4; Tabelle 1 siehe Spalte 5 - Spalte 8; Beispiele 1-7 siehe Spalte 8 - Spalte 10; Ansprüche ---	1,3-7
X	EP,A,0 526 301 (AGRO INDUSTRIE RECHERCHES ET DEVELOPPEMENTS) 3.Februar 1993 siehe Seite 3, Zeile 9 - Zeile 38 siehe Seite 3, Zeile 57 - Seite 4, Zeile 24 siehe Seite 5, Zeile 47 - Seite 6, Zeile 37 siehe Seite 6 - Seite 10; Beispiele 1-18 siehe Seite 12 - Seite 14; Ansprüche --- -/--	1-7

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

- *A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- *E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- *L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- *O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- *P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

30. Oktober 1995

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

- 7. 11. 95

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+ 31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Kinzinger, J

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internes Aktenzeichen
PCT/EP 95/02563

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	CARBOHYDRATE RESEARCH, Bd. 98, 1981 AMSTERDAM NL, Seiten 203-208, PETER D. HOAGLAND 'The Formation of Intermediate Lactones During Aminolysis of Diethyl Galactarate ' siehe Seite 207, Absatz 7 ---	1,3-5
X	DE,C,878 863 (FARBWERKE HOECHST) 8.Juni 1953 siehe Seite 1, Zeile 22 - Seite 2, Zeile 6 ---	1,3,5
X	US,A,2 122 716 (GEORGE D. GRAVES) 5.Juli 1938 siehe Seite 1, rechte Spalte - Seite 2, linke Spalte; Beispiel 3 siehe Seite 2, rechte Spalte, Zeile 8 - Zeile 11 siehe Seite 2 - Seite 3; Ansprüche -----	1-3,5

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internes Aktenzeichen

PCT/EP 95/02563

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US-A-4078147	07-03-78	KEINE	
EP-A-526301	03-02-93	FR-A- 2679562	29-01-93
		WO-A- 9302039	04-02-93
		JP-T- 6501497	17-02-94
DE-C-878863		KEINE	
US-A-2122716	05-07-38	KEINE	